

297

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1901

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 28 Mars 1901, à 4 heures

PAR

Jules CAU

Né le 27 mars 1874, à Saint-Servan (Ille-et-Vilaine)

DE LA TOXICITÉ DU PHOSPHORE

PRÉSIDENT : M. POUCHET, professeur.

JUGES : MM. GILBERT, CHASSEVANT et LANGLOIS,
agregés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

A. MICHALON

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26

1901

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1901

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 28 Mars 1901, à 4 heures

PAR

Jules CAU

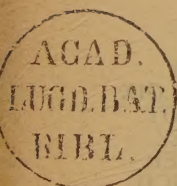
Né le 27 mars 1874, à Saint-Servan (Ille-et-Vilaine)

DE LA TOXICITÉ DU PHOSPHORE

PRÉSIDENT : M. POUCHET, professeur.

JUGES : MM. GILBERT, CHASSEVANT et LANGLOIS,
agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites
sur les diverses parties de l'enseignement médical*



PARIS

A. MICHALON

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26

1901

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. BROUARDEL.

	PROFESSEURS	MM.
Anatomie		FARABEUF
Physiologie		CH. RICHET
Physique médicale		GARIEL
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER
Histoire naturelle médicale		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutiques générales		BOUCHARD
Pathologie médicale		HUTINEL
		BRISSAUD
Pathologie chirurgicale		LANNELONGUE
Anatomie pathologique		CORNIL
Histologie		MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils		BERGER
Pharmacologie et matière médicale		POUCHET
Thérapeutique		LANDOUZY
Hygiène		PROUST
Médecine légale		BROUARDEL
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N...
Pathologie expérimentale et comparée		CHANTEMESSE
		DEBOVE
Clinique médicale		JACCOUD
		HAYEM
		DIEULAFOY
Clinique des maladies des enfants		GRANCHER
Clinique des maladies syphilitiques		FOURNIER
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		JOFFROY
Clinique des maladies du système nerveux		RAYMOND
		TERRIER
Clinique chirurgicale		DUPLAY
		LE DENTU
		TILLAUD
Clinique ophtalmologique		PANAS
Clinique des maladies des voies urinaires		GUYON
Clinique d'accouchement		PINARD
		BUDIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD	DESGREZ	LEJARS	THIERY
ALBARRAN	DUPRE	LEPAGE	THIROLOIX
ANDRÉ	FAURE	MARFAN	THOINOT
BONNAIRE	GAUCHER	MAUCLAIRE	VAQUEZ
BROCA Auguste	GILLES DE LA	MÉNÉTRIÉR	VARNIER
BROCA André	TOURETTE	MERY	WALLICH
CHARRIN	HARTMANN	ROGER	WALTER
CHASSEVANT	LANGLOIS	SEBILLEAU	WIDAL
DELBET	LAUNOIS	TEISSIER	WURTZ
	LEGUEU		

Chef des Travaux anatomiques

M. RIEFFEL

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur de Pharmacologie et de Matière médicale
Membre de l'Académie de médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

Introduction

« Actuellement la vie privée existe à peine, tout se raconte, tout se discute, tout se publie. A côté de l'homme qui pense que les siens ont été victimes du médecin, il se trouve toujours une autre personne qui excite ce sentiment de protestation, de revendication. La plainte au lieu de s'éteindre, comme autrefois, au sein de la famille, ou dans le cercle des amis, se déverse dans la presse, ou aboutit au cabinet du Procureur de la République. »

Ainsi s'exprime Monsieur le Professeur Brouardel dans son remarquable ouvrage sur la Responsabilité médicale. — A quelles critiques en effet ne sont pas aujourd'hui soumis tous les actes du médecin, et combien celui-ci doit-il être fort de son droit, combien son courage a-t-il besoin d'être soutenu par la certitude morale du devoir accompli, pour que sa réputation et son honneur ne sombrent pas dans cet océan de calomnies qui la menace sans cesse ! La plus légère distraction devient aux yeux du monde de la négligence, l'erreur prend le nom de crime. La commiseration n'est pas faite pour lui, et il n'a pas à espérer de pardon.

Poursuivi par la réprobation générale, le médecin a encore un Juge suprême, sa conscience, et ce juge-là ne se trompe guère. Mais il a souvent aussi à répondre de ses actes devant ses semblables, et a besoin d'arguments puissants pour triompher.

De tous les comptes qu'ait à rendre le médecin, ceux qui résultent des intoxications par les substances médicamenteuses tiennent peut-être le premier rang. La gravité de l'état de son malade lui fait souvent un devoir de choisir, entre plusieurs médicaments, celui qu'il croit le plus actif. Peut-on lui en faire un reproche ? S'il survient un accident, ne lui dira-t-on pas : « Pourquoi n'avoir pas donné la préférence à une substance d'un effet moins sûr peut-être, mais aussi presque inoffensive » ? Mais alors ne lui adressera-t-on pas le reproche contraire, si le malade succombe, faute d'une médication héroïque ? Non, il appartient bien réellement au médecin de discerner quel est, entre plusieurs autres, le traitement qui convient à son malade. Lui retirer ce droit, c'est lui enlever sa raison d'être. Mais là où la responsabilité du médecin reprend ses droits, c'est lorsque par son ignorance, par son oubli des principes essentiels, par sa négligence, par sa faute enfin vient à se produire un accident.

Il nous semble bien, et nous croyons ici émettre l'avis de Monsieur le Professeur Brouardel, que les accidents mortels qu'on a eu à déplorer à la suite de l'emploi en thérapeutique de certaines substances très toxiques, proviennent peut-être d'une connaissance trop superficielle que nous possédons de ces

substances, ou plus exactement de leur action physiologique, de leur degré de toxicité, et peut-être même de l'incertitude qui existe encore de leur valeur thérapeutique, et des doses auxquelles il convient de les employer.

Nous nous sommes proposé d'étudier ici le phosphore à ces divers points de vue. Si notre travail peut susciter de la part de ceux qui nous suivront quelques recherches expérimentales, nous croirons avoir contribué, bien humblement d'ailleurs, au développement d'une science dont l'importance pratique n'échappe à personne.

Nous avons choisi le phosphore, non qu'il soit la plus employée de ces substances toxiques, mais parce qu'il est l'une des plus dangereuses et surtout l'une des moins bien connues. Qu'on ne s'attende pas à nous voir affirmer le degré de toxicité de ce corps, la façon certaine dont il agit sur l'organisme pour produire la mort, et toutes les conditions qui en réglementent l'emploi en thérapeutique. Nous savons en effet fort peu de chose à l'heure actuelle sur ces points si intéressants. Les meilleurs travaux qui aient été publiés sur le phosphore, concernent les empoisonnements criminels et les intoxications chroniques chez les ouvriers occupés à la fabrication des allumettes. Il ne nous a pas été permis d'ailleurs d'effectuer toutes les expériences intéressantes, qui apporteraient sans doute plus de lumière dans cette question de l'intoxication phosphorée.

Nous avons été contraint de proposer quelques

théories, d'émettre quelques hypothèses, que nous présentons toujours comme telles, et que nous n'hésiterons pas à abandonner, si l'expérimentation vient nous contredire.

C'est l'intoxication médicamenteuse seule qui a servi de base à notre travail. Aussi avons nous cru devoir esquisser rapidement l'histoire thérapeutique du phosphore. Les diverses théories qui prétendent expliquer l'action nocive du phosphore sur l'économie, et une hypothèse, dont nous réclavons la responsabilité, a occupé le deuxième chapitre. Puis nous avons montré avec quelle fantaisie heureuse ou malheureuse le phosphore avait été successivement administré. Nous avons donné notre opinion personnelle sur le coefficient de toxicité de ce corps. Les conditions inhérentes au sujet et au médicament, et qui peuvent expliquer les résultats différents auxquels a donné lieu l'usage du phosphore en thérapeutique, puis quelques mots sur les précautions que doit prendre l'expert dans l'appréciation des causes de la mort, attribuée à une intoxication phosphorée, enfin une observation et une consultation médico-légale, dues à Monsieur le Professeur Brouardel, ont terminé notre travail.

Si les documents nous ont un peu fait défaut, les encouragements et les conseils ne nous ont certes pas manqué. M. le Professeur Brouardel nous a inspiré cette thèse, et nous a guidé dans son élaboration.

Monsieur le Professeur Gabriel Pouchet a bien voulu nous donner quelques-unes de ses opinions

personnelles, que nous retrouverons sans doute bientôt dans son remarquable *Traité de Pharmacodynamie et de matière médicale*. Il nous a fait en outre le plus grand honneur, en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous prions ces deux illustres maîtres d'agréer l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

Chapitre Premier

Histoire thérapeutique du phosphore

Le but de ce travail étant l'étude de la toxicité du phosphore médicamenteux, l'histoire de la thérapeutique de ce corps nous a semblé devoir être rappelée succinctement. Grâce en effet à l'incertitude, dont a été entouré le phosphore comme agent thérapeutique, dont il est d'ailleurs entouré encore aujourd'hui, quoique dans une moindre mesure, se trouveront expliqués et justifiés même les essais heureux ou malheureux qu'on en a faits depuis près de deux siècles.

A peine le secret de Brand eut-il été connu, que germa l'idée d'utiliser en médecine un corps doué de propriétés physiques et chimiques aussi remarquables que celles du phosphore. D'ailleurs, ayant été retiré de l'urine, le nouveau corps semblait, et à juste titre, faire partie intégrante de notre organisme. Kunckel en 1721 composa ses pilules lumineuses, et Krammer en 1733 obtint des succès avec le phosphore dans le traitement de plusieurs cas d'épilepsie, de démence et même dans un cas de

fièvre maligne. De 1751 à 1780 plusieurs auteurs rapportèrent des observations de guérison dans des maladies très diverses.

Jacquemin, dans une thèse de 1804, rapporte les heureux effets obtenus avec le phosphore, dès l'année 1778, par le professeur Alphonse Leroy et par Gautier Chaubry. C'est à l'éther phosphoré et à l'acide phosphorique qu'il donne la préférence, et il proclame en ces termes la valeur thérapeutique du phosphore : l'usage médicamenteux du phosphore est un des plus puissants remèdes qu'ait encore fourni la matière médicale (1).

En 1815 Lobstein, de Strasbourg, fit paraître un traité très complet sur l'emploi thérapeutique du phosphore. Par un grand nombre d'observations personnelles ajoutées à celles publiées jusqu'alors, il établit les effets de cette substance sur l'organisme humain.

Depuis cette époque jusqu'en 1833 le phosphore conserva sa place dans la thérapeutique. La fabrication des allumettes au phosphore qui commença en France à cette date, marqua le début d'une longue série de crimes ou de suicides, dont il est facile de découvrir la cause dans la facilité avec laquelle il fut permis de se procurer un poison sûr. Dès lors c'est comme toxique et non plus guère comme médicament, que le phosphore fut étudié en médecine.

(1) Jacquemin. — Usage médicamenteux du phosphore. Thèse de Paris, An XII.

Vigla, Bucquoy, Verliac et surtout Ranvier étudièrent les lésions anatomo-pathologiques de l'empoisonnement aigu et chronique par le phosphore (1). Depuis cette époque, tous les efforts des médecins tendirent à bannir de la thérapeutique ce médicament dangereux, responsable d'un si grand nombre d'accidents. Sédillot pourtant et quelques autres osèrent encore le préconiser.

Ce n'est que bien lentement que la médication phosphorée a reconquis quelque faveur. Trousseau même en 1877 ne lui accordait guère d'autre vertu que celle d'être aphrodisiaque. Il avait peu de confiance dans les résultats obtenus par ses prédécesseurs, et dans la neuvième édition de son *Traité de thérapeutique et de matière médicale*, il consacrait à peine une page au phosphore médicamenteux. Il ne se prononçait pas d'ailleurs sur sa valeur thérapeutique, et se contentait d'enregistrer les résultats obtenus par Dujardin-Beaumetz, Guéneau de Mussy, Delpech, Ferrand, etc.

Pourtant dès cette époque quelques auteurs avaient tenté de faire rentrer le phosphore dans la liste des médicaments utiles. Dujardin-Beaumetz, le premier, en 1867, l'avait employé avec quelque succès dans l'ataxie locomotrice, et dans certaines paralysies (2). Lemaire dans une thèse de 1875 « sur l'emploi thérapeutique du phosphore dans quelques affections du

(1) Verliac Ranvier. — De la sthéatose, Paris 1863.

(2) Dujardin-Beaumetz. — Dictionnaire de thérapeutique.

système nerveux », avait résumé les travaux de Dujardin-Beaumetz, et formulé la conclusion suivante: le phosphore semble donc être un stimulant, un tonique du système nerveux, capable d'améliorer, mais non de guérir quelques affections nerveuses.

En 1884, un médecin de Vienne, Kassowitz, introduisit le traitement par le phosphore comme médication antirachitique par excellence, et publia cette même année 560 observations cliniques de guérisons ou d'améliorations notables d'enfants rachitiques. Appuyée d'une part sur de nouvelles observations de lui-même et de plusieurs auteurs étrangers Soltmann, Hagenbach, battue sérieusement en brèche, d'autre part, par Raudnitz, Baginsky, Schwechten Monti et d'autres encore, la méthode de Kassowitz n'a pas résolu à coup sûr la question du traitement spécifique du rachitisme, mais elle n'en a pas moins conservé une valeur incontestable.

Cette question thérapeutique de l'utilité du phosphore dans le rachitisme et dans quelques autres affections a été reprise dans ces dernières années par MM. Grancher, Comby, Marfan et plusieurs autres. En précisant bien les conditions et le mode d'emploi de la médication phosphorée, ils ont montré quelles ressources celle-ci offrait au médecin.

Chapitre II

De l'action toxique du phosphore sur l'organisme.

Les causes de l'action toxique du phosphore sur l'organisme, ou, ce qui revient au même la façon dont agit le phosphore pour produire la mort, sont assez bien connues aujourd'hui. On admet que le phosphore exerce son action nocive sur la nutrition générale, entravant les processus réguliers d'oxydation, détruisant l'équilibre normal entre les phénomènes d'assimilation et ceux de désassimilation. Les altérations organiques, qu'on rencontre disséminées un peu partout, seraient le résultat de cette atteinte grave portée à la nutrition générale, et n'agiraient sur la santé de l'individu que secondairement, en supprimant les grandes fonctions nécessaires à la vie.

D'autre part, il semble bien établi, que le phosphore ingéré, soit, au moins pour une grande part, absorbé en nature, sans avoir subi de transformations chimiques préalables. Sa présence à l'état libre dans le sang, a été en effet plusieurs fois constatée,

et les recherches de Bamberger ont montré que les membranes animales se laissaient traverser par les vapeurs de phosphore. Une autre partie s'oxyde pour donner naissance aux acides phosphoreux et phosphoriques, qui forment immédiatement des sels avec les substances organiques. Enfin, pour quelques auteurs, le phosphore pourrait être absorbé à l'état d'hydrogène phosphoré (1).

La partie du phosphore absorbé en nature semble être, sinon seule, du moins presque tout entière responsable des accidents graves qui entraînent la mort. Nous ne faisons que signaler les érosions et les ulcérations du tube digestif, qui, par leur étendue, hâtent peut-être dans certains cas le dénouement fatal, mais qui ne peuvent être, en raison de leur bénignité relative, la cause des accidents mortels dans l'intoxication phosphorée médicamenteuse. Outre en effet que la dose est généralement faible dans ces cas, beaucoup plus faible que celle constatée dans les empoisonnements criminels, le poison est absorbé dans des conditions telles, que les brûlures, si elles existent, doivent être tout au moins très légères.

Mais s'il est admis depuis plusieurs années déjà que le phosphore en nature agit presque seul, les effets généraux produits par le poison n'en ont pas moins subi les interprétations les plus diverses.

Les lésions anatomo-pathologiques, et surtout la stéatose du foie, ont donné lieu à plusieurs théories.

(1) Thèse de Sérée, Paris, 1869.

D'après Lewin, le phosphore paralyse les chylifères, et les empêche ainsi d'absorber les graisses. Les veines y suppléent alors, et le chyle, pénétrant ainsi dans la veine porte, est transporté directement dans le foie. Les cellules de cet organe se laissent infiltrer par la graisse, que leur apporte le sang, et ainsi se trouve expliquée la stéatose du foie.

On conçoit combien est fantaisiste cette théorie, qui n'explique d'ailleurs que la dégénérescence graisseuse du foie, à l'exclusion de celle des autres organes.

La théorie de Rokitansky ne satisfait pas davantage l'esprit. Suivant lui la présence du phosphore dans le sang empêcherait la combustion des graisses. Aussi n'y aurait-il pas dégénérescence mais surcharge graisseuse des cellules hépatiques. La constatation seule de Bamberger, montrant qu'à la suite de l'ingestion de phosphore, le sang, loin de contenir une plus grande quantité de substances grasses, en contient beaucoup moins, suffit à détruire la théorie de Rokitansky.

D'autres auteurs, reprenant la théorie de Lewin, ont admis que la stéatose des autres organes survenait consécutivement à celle du foie, et n'était due qu'à ce fait que le foie, étant surchargé de graisse, n'en pouvait plus recevoir, et cédait au rein, au cœur, aux muscles, etc., l'excédant qui lui était sans cesse apporté par le sang.

Munck et Leyden supposent que le phosphore est transformé en acide phosphorique avant d'être absor-

bé. Cet acide phosphorique dissout alors les globules du sang, et la stéatose résulte de l'altération globulaire.

Bamberger répond par des expériences prouvant que le phosphore en nature est capable de traverser une membrane animale, et il admet lui-même que le phosphore s'oxyde dans le poumon et trouble ainsi l'hématose.

La théorie suivante, due à Bellini, met d'accord les partisans de l'absorption du phosphore en nature et ceux de l'absorption du phosphore combiné à l'oxygène. Dans le tube digestif donc le toxique se trouverait divisé en trois parties : une première qui ne subirait aucune transformation ; une deuxième qui se combinerait avec l'oxygène contenu dans l'estomac et l'intestin, pour former des acides phosphoreux hypo phosphorique et phosphorique ; enfin une troisième partie, en présence de l'hydrogène naissant, passerait à l'état d'hydrogène phosphoré. Tous ces corps arrivent dans le sang, où ils absorbent assez d'oxygène pour former de l'acide phosphorique, qui se combine à son tour aux matières alcalines pour donner des phosphates. Donc le premier phénomène d'ordre pathologique est la désoxygénation du sang (1).

Mialhe modifie la théorie de Bellini dans son premier point, et admet que l'absorption du phosphore en nature est la règle, et l'absorption par la combinaison chimique, l'exception.

Le docteur Lecorché dans une très belle étude phy-

(1) Bellini. — Gazette médicale, 1866, page 153.

siologique, clinique et thérapeutique, parue dans les Archives de Physiologie, en 1869, émet une nouvelle théorie de l'intoxication phosphorée. Tout en reconnaissant que le phosphore peut être absorbé en nature, il conteste à ce corps toute propriété nocive sous cette forme, et appuie son affirmation sur plusieurs observations, prouvant l'inaction du phosphore sur le sang extrait des vaisseaux et sur le tissu cellulaire des animaux. Puis, il ajoute : « Il faut de toute nécessité que, dans ces circonstances, il se produise aux dépens du phosphore un corps nouveau qui puisse nous rendre compte de toutes ces manifestations (accidents cliniques et lésions pathologiques). C'est dans la formation de ce nouveau corps qu'il faut chercher l'explication des accidents qui se montrent parfois avec une instantanéité foudroyante. Ce corps nouveau, on ne saurait le méconnaître aujourd'hui, est l'hydrogène phosphoré. » (1).

Il montre ensuite combien les symptômes de l'empoisonnement par l'hydrogène phosphoré gazeux ressemblent à ceux de certaines intoxications par le phosphore lui-même. Par un long raisonnement, soutenu par de nombreuses expériences, Lecorché arrive à des conclusions que nous résumons ici.

L'intoxication phosphorée se produit suivant deux modes différents, qui sont liés à l'état de l'individu, sur lequel agit le poison ; tantôt c'est l'hydrogène

(1) Lecorché. — Archives de Physiologie. Paris, 1869, t, II, pages 70-112.

phosphoré l'agent actif, tantôt c'est l'acide phosphorique. L'empoisonnement par l'hydrogène phosphoré a lieu surtout lorsque l'animal est à jeun, parce qu'à ce moment l'oxygène est en trop petite quantité dans l'estomac, pour que la transformation du phosphore en acide phosphorique ait lieu. L'hydrogène phosphoré est alors absorbé, et se transforme en acide phosphorique en présence de l'oxygène du sang.

Cette dernière combinaison ne se produit pas chez un sujet très faible et très débilité, à cause de la diminution de l'oxygène du sang, et c'est alors l'hydrogène phosphoré qui produit la mort.

L'empoisonnement par l'acide phosphorique détermine la dissolution des globules ; l'hydrogène phosphoré les prive de leur oxygène, et le sujet meurt asphyxié.

D'ailleurs les phénomènes cliniques, qui précèdent la terminaison fatale dans ces deux cas, sont tout différents. Dans l'intoxication par l'hydrogène phosphoré, c'est la dyspnée et les troubles cérébraux qu'on observe, et cette terminaison est rapide ; dans l'intoxication par l'acide phosphorique, les symptômes ictériques et les hémorragies dominent la scène, et la mort arrive plus lentement.

Toute séduisante que paraisse cette théorie, elle n'est encore que théorie, et par conséquent hypothétique. Elle n'explique d'ailleurs pas la stéatose des organes, et demande par suite une vérification et un complément.

Qu'on admette ou non l'intoxication par l'hydro-

gène phosphoré et par l'acide phosphorique, les constatations de Lecorché n'en restent pas moins intéressantes par l'appréciation qu'elles permettent, dans certains cas, du pronostic, et par l'étude de la variété des accidents constatés suivant les circonstances qui ont accompagné l'ingestion du poison.

Pour en revenir aux dégénérescences graisseuses des organes, Virchow et Mankopff les attribuent à l'irritation, tandis que Ranvier croit plutôt que le phosphore, après avoir pénétré dans les voies circulatoires, détermine une diminution de la nutrition, et empêche ainsi la prolifération des tissus.

Aujourd'hui MM. Cornil et Brault admettent que la dégénérescence graisseuse observée dans l'intoxication phosphorée, et qui affecte la plupart des organes et des tissus, foie, rein, cœur, muscles striés, tuniques des vaisseaux, est le résultat d'une nécrobiose d'emblée, sans inflammation, qui commencerait six à sept heures après l'ingestion du poison et s'achèverait au bout de quatre à sept jours. Ceci explique bien le retard des symptômes graves annonçant l'issue fatale. Il est très rare en effet que la mort arrive dans les premiers jours qui suivent l'absorption du poison.

Ainsi la mort semble bien résulter de la suppression ou de l'insuffisance des grandes fonctions, qui sont sous la dépendance du foie, du cœur et du rein, dont le parenchyme est dégénéré. Mais quelle est la cause vraie de cette dégénérescence de la cellule noble? Est-ce l'action du poison lui-même sur elle?

Est-ce plutôt une altération primitive du sang chargé de sa nutrition ? La question n'est pas résolue. Les deux théories sont soutenables, mais ne peut-on admettre que, si le phosphore est capable d'agir sur la cellule d'un organe quelconque, il peut aussi bien agir sur l'élément vecteur de ce poison. Ainsi privé de ses propriétés reconstituantes, le sang apporterait un trouble profond dans la nutrition des organes, qui ont eux-mêmes une action importante dans l'assimilation et les sécrétions.

Chapitre III

Du degré de toxicité du phosphore

Depuis près de deux cents ans que le phosphore est entré dans le domaine de la thérapeutique, l'idée qu'on a eue de la toxicité de ce corps a subi une évolution qui, d'une façon générale a tendu à élever constamment le taux de cette toxicité. Il ne semble pas d'ailleurs qu'à l'heure actuelle on soit définitivement fixé sur la quantité de phosphore suffisante pour entraîner la mort. En tant que poison, il suit la règle générale, qui veut que la toxicité d'un poison varie avec une foule de circonstances parmi lesquelles l'âge, la constitution physique, et une susceptibilité spéciale de l'individu qui y est soumis, tiennent le premier rang.

L'étude de ces diverses circonstances, qui font varier la toxicité du phosphore, fera l'objet d'un chapitre spécial. Nous voulons auparavant puiser dans la littérature médicale quelques exemples, qui nous montreront quelle fut la posologie du phosphore aux différentes époques, et, si la chose est possible,

essayer de répondre à cette question si importante : à quelle dose le phosphore est-il toxique ?

Les premières observations relatant en France l'usage du phosphore remontent à 1779. Dans la « Gazette de Santé » du 29 août de cette année, le professeur Alphonse Le Roy publie une « observation sur l'usage interne du phosphore », suivie de quelques « Réflexions sur l'usage de ce remède ».

Après avoir décrit l'affection grave dont était atteint son malade, et qu'il nomme fièvre putride maligne, il ajoute : « Je tentai le phosphore. Je le prescrivis à la dose de 2 grains fondus dans une cuillerée d'huile de lin mêlée à 2 onces de looch composé avec l'eau où avait séjourné le phosphore. M. Lebel, apothicaire, prépara le remède. On en donna, dans la nuit du 23 juillet, une cuillerée, d'heure en heure, au malade. A la visite du matin, je lui trouvai de la chaleur, le pòuls rétabli, la plaie des vésicatoires ayant suppuré.

..... Il y eut un peu de fièvre et du délire que je regardai d'un heureux présage. Ce remède fut réitéré 6 fois dans l'espace de 7 jours. Depuis cette époque le malade est revenu de jour en jour et s'est parfaitement rétabli. » Suivent maintenant quelques réflexions sur l'emploi du phosphore : « Le phosphore, dira-t-on, peut être nuisible. J'avoue que ce remède ne doit point être administré sans principes sur sa nature et sur son action. A en juger par la vue et ses effets à l'air libre on le croirait un remède incendiaire..... Trois médecins allemands ont, comme

Kunckel, donné à l'intérieur le phosphore, mais en substance, et mêlé à des confectons, et à la dose de 12 grains, ce qui me paraît extrême. Je l'ai pris moi-même en substance à la dose de 3 grains dans de la thériaque. Je n'en ai remarqué que de bons effets (1). »

Ainsi le malade de Le Roy avait absorbé dans une nuit 10 centigrammes de phosphore, et dans une semaine 60 centigrammes de la même substance dissoute dans un looch, et s'en était d'ailleurs fort bien trouvé. En présence d'une cure si merveilleuse Le Roy ne craignit pas d'essayer sur lui-même les effets d'un pareil médicament, et il absorba en une ou plusieurs fois (il ne le dit pas) 15 centigrammes de phosphore en substance, incorporé à de la thériaque. Il n'en fut pas gravement incommodé.

Comment expliquer ces résultats, qui semblent extraordinaires, si l'on s'en rapporte à l'opinion qu'on a aujourd'hui de la toxicité du phosphore ? Faut-il croire à l'impureté de la substance employée, à une modification, intentionnelle ou non, apportée par l'apothicaire, à l'ordonnance du médecin ? L'explication nous échappe. Mais une pareille observation, émanant d'un des médecins les plus considérables de son époque, nous a paru digne d'être rapportée.

Cependant, quelques années plus tard, Alphonse Le Roy, tout en conservant sa confiance au phosphore, est devenu plus prudent dans son emploi et il

(1) Leroy. — Observation sur le phosphore. Gazette de santé, 29 août 1779.

le conseille à des doses moins élevées qu'autrefois. Dans un article paru dans les Mémoires de la Société médicale, il reconnaît que « un quart de grain de phosphore par jour est une quantité suffisante pour produire de grands effets. »

Cette prudence du Professeur Le Roy ne semble pas avoir porté ses fruits, car Desbois de Rochefort, en 1817, conseille le phosphore en nature à des doses variant de 4 à 10 grammes (?) (1). Nous voulons croire que ses conseils ne furent suivis par personne, ou tout au moins qu'un premier essai suffit à convaincre des effets produits par de si formidables doses. Ce qui est certain, c'est qu'il nous a été impossible de découvrir la moindre relation d'empoisonnement produit par la médication phosphorée.

Faut-il en conclure que les médecins de l'époque négligèrent de les rapporter, et que personne ne leur demanda compte de leur imprudence ?

Et pourtant sans parler de dose toxique, Lobstein en 1815, estimait qu'il ne fallait pas dépasser la dose de 5 centigrammes en 24 heures. On était donc arrivé à considérer le phosphore comme une substance dangereuse, mais il ne semble pas que, dans les trente premières années du XIX^e siècle, la posologie du phosphore ait connu d'autre règle que l'empirisme.

Ainsi jusqu'au décret de 1833 autorisant en France la fabrication des allumettes au phosphore, ce corps

(1) Desbois de Rochefort. — Cours élémentaire de matière médicale. 1817, Paris.

ne semble avoir été responsable d'aucun accident grave.

Comme nous l'avons déjà exposé dans notre premier chapitre, c'est à partir de cette date que les symptômes, l'anatomie pathologique, et le traitement de l'intoxication phosphorée commencent à être étudiés avec quelque précision. Très nombreuses sont les observations de ces sortes d'empoisonnements, dont le crime ou le suicide ont été le mobile. Elles ont été publiées dans une série de thèses parues de 1859 à 1878. Presque toutes sont des relations d'intoxications aiguës par de très grandes quantités de phosphore, provenant d'allumettes. Elles nous éclairent donc peu sur la dose minima de toxicité du phosphore, car, dans la plupart des cas cette dose a été de beaucoup dépassée. Toutefois elles sont intéressantes par l'étude des effets variables produits par le poison, et par quelques exceptions aux lésions anatomo-pathologiques habituelles, constatées à l'autopsie.

Brüllé cite une observation du Dr Worbe, d'après laquelle un individu aurait pris environ 12 centigrammes de phosphore, et serait mort 7 jours après (1). Une autre observation, empruntée à Tardieu, montre qu'une dose fort petite peut occasionner aussi des accidents graves. « Une jeune fille, entraînée au suicide par le désespoir, fit tremper pendant 7 à 8 minutes seulement l'extrémité phosphorée de 100 allu-

(1) Brüllé. — Thèse de Paris, 1860.

mettes. La faible partie de pâte dissoute suffit pour déterminer des accidents d'empoisonnement très graves, heureusement conjurés par des soins très habilement dirigés au moment même de l'accident ; mais la guérison n'était pas complète au bout de huit jours ; ajoutons que les allumettes, qui avaient servi à commettre le suicide conservaient presque toutes la propriété de s'enflammer par le frottement, et n'avaient par conséquent perdu qu'une partie peu considérable de la pâte vénéneuse. »

C'est maintenant le cas d'une jeune fille de 27 ans, qui, à la suite d'un chagrin d'amour, fit bouillir une demi-livre d'allumettes phosphorées dans l'eau et avala ce breuvage. Elle mourut seulement douze jours après. L'autopsie, pratiquée 36 heures après la mort, montra une absence presque complète de lésions du tube digestif. Pas de stéatose du foie, du rein, du cœur. Les seules lésions observées étaient représentées surtout par des ecchymoses disséminées un peu sur tous les organes.

Cette observation, rapportée en 1860, n'est toutefois pas très concluante en ce qui concerne les lésions anatomiques constatées, car c'est l'année suivante seulement que le Dr Von Hauff publia le premier article sur la dégénérescence graisseuse du foie dans l'intoxication par la pâte phosphorée.

La thèse de Branet (1863) est le résumé des travaux parus depuis 1860 sur la stéatose du foie. Elle rapporte d'autre part, deux expériences faites sur des lapins, auxquels on fit absorber, à l'un, 1 centi-

gramme, à l'autre, 5 milligrammes de phosphore. L'autopsie donna les deux résultats suivants : pour le premier lapin, la presque totalité du foie était normale ; en quelques points cependant, on trouvait une transformation grasseuse des cellules hépatiques ; — pour le deuxième lapin, le foie présentait une dégénérescence grasseuse manifeste, mais qui n'était pas uniforme dans tout l'organe.

Depuis 1870, les intoxications criminelles par le phosphore sont devenues de plus en plus rares. Nous croyons qu'il faut en rechercher la cause, dans l'inconstance des effets produits par le poison, dans sa lenteur d'action et dans la facilité relative du diagnostic à faire par le médecin.

Mais, si, en France, on n'observe plus guère ni crimes, ni suicides par le phosphore, il n'en est malheureusement pas de même partout. Max Lewin rapporte, d'après Wallis, qu'en Suède, le phosphore constitue l'agent abortif le plus usité. En moins de vingt ans, de 1873 à 1892, on a constaté 616 avortements ou tentatives d'avortements par ce moyen. Ici encore ce sont les allumettes qui procurent l'agent toxique (1). Nous regrettons de n'avoir pu nous procurer une traduction de l'auteur allemand, qui nous eût éclairé sur les doses employées par les femmes suédoises dans leurs tentatives d'avortement. Nous espérons être bientôt renseigné à ce sujet, par

(1) P. Brouardel. — L'avortement, pages 79 et suivantes, 1899.

le prochain article sur le phosphore, que fait paraître Monsieur le Professeur Gabriel Pouchet, dans son *Traité de Pharmacodynamie et de matière médicale*. Toutefois il nous est permis de croire que les doses de phosphore absorbées furent très élevées, à moins d'admettre, pour ce seul médicament, une vertu que l'on n'accorde guère aux substances réputées abortives. D'autre part, les observations rapportées par Lewin concernent de fréquents avortements, à la suite desquels la femme non seulement ne succomba pas, mais fut souvent même fort peu incommodée.

Nous citons enfin une dernière observation, dûe à Mankopff. C'est celle d'une femme qui se suicida avec 3.000 allumettes, après avoir essayé en vain quatre ou cinq mois auparavant de se donner la mort en avalant une macération de 500 allumettes dans du lait.

Dans presque tous les cas, nous l'avons vu, le poison provenait d'une macération aqueuse d'allumettes. Nous pouvons peut-être trouver une explication à la diversité des accidents observés, dans la presque insolubilité du phosphore dans l'eau. On comprend, en effet combien, dans ces cas, la dose de phosphore a dû être variable, et combien elle a dû être aussi difficilement appréciée.

Bien plus édifiantes sont les deux observations, que nous publions à la fin de notre travail, et que nous empruntons à Monsieur le Professeur Brouardel. Si elles ne résolvent pas la question du coefficient de toxicité vrai du phosphore, elles ont du

moins l'avantage de nous indiquer avec exactitude les doses qui ont entraîné les accidents mortels dans ces deux cas.

Dans le premier, il s'agit de 10 milligrammes, dans le second de 40 milligrammes de la substance toxique, plusieurs jours ayant été nécessaires à l'absorption de ces doses.

Le Formulaire des hôpitaux militaires français a fixé à 1 centigramme la limite de la dose thérapeutique du phosphore, et les pharmacopées belge et allemande se sont montrées plus prudentes encore en indiquant le chiffre de 5 milligrammes par jour, avec un maximum de 1 milligramme pour une seule prise. M. le Dr Comby fixe aussi à quelques milligrammes la dose utile du phosphore (1).

Ainsi, en ce qui concerne la dose thérapeutique du phosphore, il n'existe plus guère de doute sur les limites entre lesquelles peuvent osciller les prescriptions du médecin. Mais s'il est relativement aisé de préciser d'une façon aussi rigoureuse la dose thérapeutique d'une substance vénéneuse en général, on conçoit que les plus grandes difficultés s'élèvent, dès qu'on veut de la même façon fixer par un chiffre le degré de toxicité de cette même substance. En effet la toxicité d'un corps quelconque ne commence-t-elle pas au moment où débutent les accidents? Or, entre le simple malaise passager, et les accidents les plus graves, qui précèdent la mort, il y a tous les inter-

(1) Comby. — Les médicaments chez les enfants, p. 187.

médiaires. Il va sans dire que les accidents doivent varier dans leur date d'apparition, dans leur évolution, dans leur durée et enfin dans leur terminaison, la mort ou la survie, avec les doses de poison absorbé.

Sans doute on dira : une dose est toxique dès qu'elle entraîne la mort, indépendamment des accidents qui la précèdent. Mais si l'on fixe de cette façon la définition du minimum de toxicité, il est bien évident que, pour les poisons qui n'exercent que lentement leur action sur l'économie, la dose minima pourra n'entraîner la mort qu'après un laps de temps souvent très long. Or, comment affirmer dans ces conditions, que des phénomènes intercurrents ne sont pas venus hâter, faciliter ou même causer la mort ? Toute improbable que semble cette éventualité, elle est possible. Afin d'éviter pareille erreur, que fait-on alors pour fixer ce coefficient de toxicité ? On expérimente sur des animaux, en employant des doses plus élevées, dont les résultats se font moins attendre, et alors le coefficient exact, répondant à la définition de la toxicité, est dépassé.

N'y a-t-il pas avec cela de quoi expliquer les divergences d'opinions, qu'on rencontre chez les auteurs anciens et chez nos maîtres actuels ? Reprenons les résultats auxquels on est arrivé. Nous laisserons de côté, à dessein, tout ce qui a été dit sur la posologie du phosphore, à la fin du ^{xviii}^e siècle et dans la première moitié du siècle dernier.

L'exposé, que nous en avons fait au début de ce

chapitre, a bien plutôt en effet un intérêt historique qu'un intérêt scientifique.

Le traité de Toxicologie d'Orfila, paru en 1852, ne semble pas indiquer qu'à cette époque les connaissances sur la toxicité du phosphore fussent bien étendues. Le savant professeur, malgré 7 expériences pratiquées sur des chiens, et 14 observations d'empoisonnements par le phosphore, ne dit pas à quelle dose ce corps est toxique. Toutefois il est permis de supposer que, dans son esprit, le coefficient de cette toxicité était assez élevé, car à propos des effets de la médication phosphorée, il écrit ceci : « Si le phosphore a été auparavant dissous dans un véhicule, quel que soit l'état dans lequel se trouve l'estomac, et que la dose soit de 1 à 10 centigrammes, il excitera puissamment le système nerveux et surtout les organes génito-urinaires ; le pouls sera plus fort et plus fréquent ; la chaleur sera augmentée, ainsi que les forces musculaires ; la sueur et l'urine seront plus abondantes, et les désirs vénériens notablement éveillés. Si la dose est plus forte, et même à la dose de quelques centigrammes, les souffrances les plus cruelles, les vomissements les plus opiniâtres et les symptômes nerveux les plus alarmants, se manifesteront et annonceront une mort prochaine ». Ainsi, en 1852, une dose de 10 centigaammes était encore thérapeutique.

Brullé (1), en 1860, citant les expériences de Ré-

(1) Brullé. — Thèse de Paris, 1860.

veil, parle d'un chien de moyenne taille dans l'estomac duquel on aurait introduit 47 centigrammes de phosphore, et il ajoute : « dose trois fois suffisante pour tuer l'animal à jeun ». C'est encore cette dose de 15 centigrammes qu'il indique, comme dose toxique pour l'homme, sans d'ailleurs présenter à l'appui la moindre expérience.

La science, en matière de toxicologie, n'a pas fait de grands pas jusqu'en 1865, car Breyton, résumant la question, écrit à cette époque : « On ne sait rien de précis sur la dose nécessaire pour causer des accidents mortels. On sait seulement en thèse générale que les effets du phosphore sont d'autant plus à craindre, que le malade en aura pris davantage. Quant à déterminer d'une manière précise quelle est la dose nécessaire et suffisante pour amener la mort, c'est là un problème des plus difficiles et dont la solution n'est guère possible, parce que trop de circonstances variables et contraires peuvent influencer, et influent en effet, sur le résultat des expériences. Les observations ne sont pas rares dans la science, dans lesquelles on a vu des quantités minimales de phosphore amener la mort très rapidement, tandis que dans d'autres cas des individus ont pu sans danger prendre des doses relativement énormes de phosphore (1) ».

Le Boucher (2) s'émeut en 1872 et pose nettement

(1) Breyton. — Thèse de Paris, 1865.

(2) Le Boucher. — Thèse de Paris, 1872.

la question : A quelle dose le phosphore est-il toxique ? Mais il ne la résout pas et se contente d'émettre l'opinion de Tardieu, « qui, dit-il, a fait de nombreuses expériences sur ce sujet, et dont l'opinion fait loi en toxicologie, et qui estime que le phosphore peut tuer à la dose de 15 à 20 centigrammes ».

En effet nous lisons ces mots, dans l'Etude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement, de Tardieu ; « Le phosphore en nature peut donc déterminer la mort à la dose de 15 à 30 centigrammes. » — Et un peu plus loin : « Je ne crains donc pas d'affirmer que le phosphore peut tuer à la dose de 15 à 20 centigrammes. Une dose beaucoup plus faible suffirait pour un enfant. » Tardieu veut-il dire que c'est là le coefficient de toxicité du phosphore pour l'homme ?

Quelles sont les opinions actuelles sur la toxicité du phosphore ? Suivant Monsieur le Professeur Gabriel Pouchet, toutes choses égales d'ailleurs, le coefficient de toxicité pour un chien de 15 kilogrammes est de 1 centigramme. Par extension de ces résultats à l'homme, et considérant celui-ci comme doué d'une résistance au poison sensiblement égale à celle du chien, on arrive au chiffre un peu majoré peut-être de 5 centigrammes. C'est ce chiffre qu'on s'accorde généralement aujourd'hui à reconnaître comme le coefficient théorique de toxicité pour l'homme.

S'il existe réellement une nécessité de fixer le degré de toxicité du phosphore, nous estimons qu'on peut s'arrêter en effet à 5 centigrammes. Mais nous croyons que, au point de vue pratique, ce chiffre est suivant

les cas ou trop élevé, ou trop faible ; trop élevé, s'il concerne l'empoisonnement aigü, dans lequel toute la dose de poison a été absorbée en une seule fois : trop faible, au contraire, si l'on envisage une intoxication chronique par rapport à la précédente, car en ce cas la dose est absorbée en plusieurs jours, trop faible donc, parce qu'une partie plus ou moins grande du poison aura été éliminée par les reins ou par toute autre voie, au moment où la dose ingérée aura atteint le chiffre représentant le coefficient de toxicité du phosphore.

Chapitre IV

Des conditions qui font varier la toxicité de la médication phosphorée

Après avoir étudié quelle action nocive produisait le poison sur l'organisme, après avoir montré combien est difficile la détermination du coefficient de toxicité du phosphore, nous croyons devoir maintenant exposer les conditions qui font varier l'action de la substance phosphorée médicamenteuse. On conçoit en effet que, suivant l'âge de l'individu qui y est soumis, suivant un état morbide antérieur possible, suivant une susceptibilité spéciale; d'une part, suivant la forme sous laquelle a été administré le médicament, suivant sa composition chimique; d'autre part, les effets produits avec une même dose soient différents, ou, ce qui revient sensiblement au même, que les doses nécessaires pour entraîner la mort varient suivant ces diverses conditions. Ceci est vrai pour tous les poisons en général; le phosphore ne saurait échapper à la règle. Mais les conditions varient peut-être avec chaque substance, et ce sont celles qui se rattachent

spécialement au phosphore, qui vont faire l'objet de ce chapitre.

Nous diviserons ces conditions en deux :

1° Celles qui se rapportent au sujet lui-même, et que nous désignerons sous le nom de conditions subjectives ; 2° celles qui sont liées au poison lui-même, ou encore conditions objectives.

CONDITIONS SUBJECTIVES. — AGE. — L'âge est un des éléments les plus importants, dont le médecin ait à tenir compte dans la prescription d'un médicament. Il est évident que la dose thérapeutique, et par suite la dose toxique d'une substance active ne doivent pas être les mêmes pour un enfant, pour un adulte et pour un vieillard. La règle est générale, mais demande quelques explications.

On sait en effet que, si l'on tient compte de son âge et de son poids, l'enfant supporte en général bien mieux que l'adulte l'action d'un médicament. Le vieillard au contraire présente pour eux une intolérance toute particulière. La règle souffre pourtant quelques exceptions. C'est ainsi que l'opium et ses alcaloïdes ne doivent être administrés qu'avec une prudence d'autant plus grande que le sujet est plus jeune. Le phosphore s'écarterait-il aussi de la loi générale, et en tant que médicament dangereux chez les enfants, devrait-il être rapproché de l'opium ? Le coefficient de toxicité suivant d'une façon sensiblement parallèle le coefficient thérapeutique, on comprend combien il serait intéres-

sant d'être fixé sur cette question. Nous savons d'autre part que c'est précisément dans la thérapeutique infantile que le phosphore a été remis en honneur depuis plusieurs années.

Cette sensibilité spéciale des enfants pour le phosphore, toute hypothétique encore, nous expliquerait peut-être les accidents qui se sont produits à la suite de l'emploi de la médication phosphorée.

Il est évident que si la chose était vérifiée, les tables de Gaubius seraient non seulement inutiles, mais encore dangereuses, car elles indiqueraient des doses trop élevées de médicament.

Enfin notre assertion trouverait peut-être son explication dans les idées répandues actuellement sur la posologie du phosphore. En effet, alors que cette médication était presque exclusivement réservée à l'adulte, les doses employées, et qui ne semblent pas avoir été suivies d'accidents, étaient proportionnellement beaucoup plus élevées, que celles qui sont indiquées dans les formulaires depuis le jour où Kassowitz a introduit le phosphore dans le traitement du rachitisme. On comptait en centigrammes autrefois, aujourd'hui on compte en milligrammes ou même en fractions de milligrammes.

Tout ceci est hypothétique, nous le répétons, et n'a pas subi le contrôle de l'expérimentation. Nous souhaitons que les prochains traités de thérapeutique soient plus explicites, à ce sujet, que les anciens.

AFFECTIONS MORBIDES ANTÉRIEURES. — Autant que

l'âge, les antécédents morbides et l'état actuel du sujet sont des facteurs importants dans la question de l'opportunité de la médication phosphorée.

Nous connaissons les lésions anatomiques produites par le phosphore. Elles se résument presque entièrement dans la dégénérescence graisseuse des organes. Les symptômes d'ictère grave, qui précèdent la mort, ne sont que le résultat de l'altération profonde du foie. Or, il est bien évident que ces lésions réclament, pour annihiler les fonctions de l'organe, une étendue d'autant moins grande, que cet organe a été lui-même plus profondément atteint par une affection antérieure. Une cirrhose, une myocardite, une néphrite apportent dans la régularisation des grandes fonctions, des troubles plus ou moins profonds, et deviennent des contre-indications presque absolues à la médication phosphorée. La scarlatine, si fréquente chez l'enfant, laisse souvent à sa suite quelques-unes de ces lésions chroniques, quelquefois incurables, qui doivent éveiller toute l'attention du médecin. Comment en effet apprécier dans ces cas la dose toxique du médicament, et comment alors éviter à coup sûr les accidents les plus graves ?

Nous le savons, le phosphore s'élimine surtout par les urines sous divers états : phosphore en nature, phosphates et combinaisons organiques. D'autre part, cette élimination se fait très lentement. On comprend dès lors le danger qu'il y a à administrer longtemps de suite le médicament phosphoré. Des

doses thérapeutiques même faibles arrivent en s'accumulant à atteindre la dose toxique, dans un délai plus ou moins long. Plus tôt encore il faudra craindre ce moment critique, si l'élimination se trouve en outre ralentie, grâce à une lésion grave antérieure du rein. Ainsi il nous semble que l'intégrité des fonctions éliminatrices soit une condition nécessaire de l'emploi de la médication phosphorée.

Cette question de l'élimination du phosphore a en outre un intérêt réel en médecine légale. Il serait fort utile en effet de connaître au moins d'une façon approximative en combien de temps se fait l'élimination d'une quantité connue de phosphore. On en déduirait avec plus de certitude à quel moment la dose toxique a été atteinte, lorsque plusieurs jours de médication ont précédé l'apparition des accidents.

Il va sans dire que l'état général du sujet doit aussi être l'objet d'un examen attentif du médecin. Un sujet affaibli, débilité supportera certainement avec bien moins de facilité qu'un sujet fort et robuste, l'action d'un médicament aussi énergique que le phosphore.

SUSCEPTIBILITÉ INDIVIDUELLE POUR LE MÉDICAMENT. —

Il en est du phosphore comme des autres substances médicamenteuses, en ce qui concerne la susceptibilité individuelle. Il existe pour chacun de nous une dose thérapeutique, de même qu'une dose toxique. Il importe donc pour le médecin, avant d'instituer un traitement rationnel et efficace, de mettre à l'épreuve

cette susceptibilité spéciale. Faute par lui d'avoir pris cette précaution, il s'expose à des accidents dont il ne peut à l'avance prévoir ni la gravité ni l'époque d'apparition.

Pour ce qui est de l'accoutumance au phosphore, non seulement il est imprudent d'y compter, mais encore en le faisant, on arrive fatalement à un résultat exactement opposé à celui qu'on recherche, car, nous avons vu que l'absorption était beaucoup plus rapide que l'élimination, et que par suite le poison ne pouvait manquer de s'accumuler dans l'organisme et d'y provoquer des accidents d'intoxication.

A côté de ces conditions générales inhérentes au sujet, il y aurait peut-être lieu de placer certaines causes occasionnelles qui augmentent ou diminuent la gravité de l'intoxication phosphorée. Elles sont sans doute très nombreuses et très variables, et nous ne pouvons qu'en signaler la possibilité. Pour bien expliquer notre pensée, nous citons ici quelques lignes empruntées à l'étude thérapeutique du phosphore du Dr Lecorché :

« Bien qu'il soit difficile de porter, lors de l'intoxication phosphorée, un pronostic certain, on peut la considérer toutefois comme d'autant plus grave que l'ingestion du phosphore s'est faite à une époque plus éloignée des repas. L'expérience a montré que dans ces cas il faut vingt fois moins de phosphore pour tuer un animal, quelorsque l'administration du phosphore a lieu au moment des repas ; ce qui revient à dire que l'hydrogène phosphoré est plus dangereux

à faible dose, que l'acide phosphorique à dose plus forte. Des résultats si différents tiennent sans doute aux altérations locales, qui résultent de l'action de l'acide phosphorique, altérations qui gênent en partie l'absorption et dont la présence a certainement pour effet de neutraliser une partie de cet acide. »

L'explication peut paraître douteuse, mais les faits méritent au moins d'arrêter l'attention.

CONDITIONS OBJECTIVES (sous la dépendance du médicament lui-même).

Il est évident que plus le médecin a de son malade une connaissance approfondie, moins nombreuses seront les surprises auxquelles va l'exposer l'emploi de la médication phosphorée. Mais des accidents possibles sont encore subordonnés à la substance médicamenteuse elle-même, à sa pureté, à la forme sous laquelle elle est administrée.

Le phosphore est prescrit sous trois formes différentes : 1° l'huile phosphorée ; 2° l'éther phosphoré ; 3° le phosphure de zinc. De ces trois préparations, l'huile phosphorée est de beaucoup la plus employée. Le phosphure de zinc, conseillé par Vigier, doit toute son action au phosphore, qui y est contenu dans la proportion de $\frac{1}{8}$, et qui forme avec le zinc une combinaison facilement décomposable par le suc gastrique. Quant à l'éther phosphoré, après avoir été longtemps en honneur, il est aujourd'hui presque complètement abandonné.

Le Codex indique deux formules d'huile phospho-

rée : l'une au centième, l'autre au millième. Ces deux solutions mères, servent à la préparation de l'huile, composée suivant l'ordonnance du médecin, et qui, seule, est thérapeutique. On entrevoit dès maintenant l'erreur qui va pouvoir se produire.

Si le médecin prescrit de l'huile de foie de morue phosphorée, sans autre indication, il peut arriver que le pharmacien délivre, en se conformant à la formule du Codex, un litre d'huile contenant 1 gramme de phosphore. L'enfant prenant une ou plusieurs cuillères à soupe ou à café de cette préparation par jour, absorbe plusieurs milligrammes ou même plusieurs centigrammes de phosphore, et s'empoisonne presque fatalement, ce qui est malheureusement arrivé.

A qui maintenant incombe la responsabilité de cette mort ? Elle revient sans nul doute, et pour des raisons différentes au Codex d'abord, au médecin ensuite, et enfin au pharmacien : au Codex, parce qu'il lui appartenait de prévoir l'erreur et d'y parer ; au médecin, parce que soit par ignorance de la grande toxicité du phosphore, soit par oubli, soit par négligence, il n'a pas formulé, en toutes lettres, la quantité de phosphore à dissoudre dans l'huile ; enfin au pharmacien, parce que, lui aussi, devait connaître la toxicité du phosphore, et savoir que la solution inscrite au Codex ne représentait pas réellement la solution thérapeutique.

La première faute, faute toute matérielle, appartient au Codex. Aussi nous associons-nous pleine-

ment aux conclusions de M. le Dr Comby, qui propose de rayer cette formule d'huile phosphorée du Codex, et de la remplacer par une autre dix fois moins forte, comportant, par conséquent, une solution de 10 centigrammes de phosphore par litre d'huile (1).

Il se trouve que la préparation la plus communément employée et la plus active, est en même temps la plus toxique; non que la présence de l'huile augmente le taux absolu de la toxicité du phosphore, mais parce que l'huile accroit en réalité sa toxicité relative, car le phosphore, y étant dissous, s'y trouve à l'état de division extrême, comme tel est plus rapidement et plus sûrement absorbé, et capable d'exercer avec plus d'énergie son action thérapeutique d'abord, son action nocive ensuite, si la dose devient suffisante.

On sait d'autre part que le phosphore n'est pas toxique par lui-même, mais le devient par la décomposition qu'il fait subir aux éléments organiques en s'emparant de leur oxygène. Des expériences pratiquées sur des chiens, auxquels l'on a fait avaler des morceaux entiers de phosphore, et qui ont rendu ceux-ci, sans en paraître sérieusement incommodés, prouvent bien cette innocuité du phosphore. Mais il n'en est plus de même lorsque le corps devient capable de s'oxyder, et y réussit d'autant mieux qu'il est plus divisé. Tel est le mode d'action de l'huile phosphorée.

(1) Comby. — Les médicaments chez les enfants, Paris, 1898, page 487.

Mais la facile décomposition de son principe actif représente encore le plus grand inconvénient de ce médicament. En effet, en présence de l'air, le phosphore se transforme en acide phosphoreux d'abord, puis en acides hypophosphorique et phosphorique. Le médicament a dès lors perdu toute son action.

Par un hasard heureux, peut-être, à une substance très toxique, le phosphore, se substituent des principes de moins en moins dangereux, l'acide phosphorique, terme ultime de l'oxydation, n'étant plus capable d'effets redoutables qu'à des doses relativement élevées, et n'agissant plus comme un véritable toxique, mais comme un corrosif.

La connaissance de ces faits a une grande importance en médecine légale, car, dans une affaire d'empoisonnement, la responsabilité du médecin ou du pharmacien se trouve facilement dégagée, si, dans le cas où la médication phosphorée est invoquée comme cause de la mort, il est prouvé que la solution huileuse employée était de préparation ancienne.

Chapitre V

De l'expertise médico-légale en matière d'intoxication phosphorée médicamenteuse

Le phosphore, qui est responsable d'un si grand nombre de crimes ou de suicides, ne semble pas avoir causé de fréquents accidents en thérapeutique. Malgré toutes nos recherches, nous n'avons pu en découvrir que deux observations. Nous les relations toutes deux à la fin de ce travail, car elles présentent le double intérêt de jeter quelque lumière sur le degré de toxicité du phosphore, et de nous montrer de quelles précautions doit s'entourer l'expert dans l'appréciation des faits qui lui sont soumis.

Ces deux intoxications ont eu en effet leur dénouement devant la justice, qui leur a donné deux solutions différentes. Nous n'apprécierons pas : ceci ne rentre pas dans notre programme et nous n'avons pas d'ailleurs l'autorité suffisante. Nous serons très bref dans ce chapitre, qui ne sera guère que le résumé de ce qui précède.

Mais tout d'abord est-il possible d'admettre que, depuis les si nombreuses années que le phosphore est entré dans le domaine de la thérapeutique, deux seuls accidents mortels se soient produits ? Etant donné les fluctuations qu'a subies sa posologie, une pareille rareté ne nous semble guère possible. La réalité de ces accidents nous expliquerait peut-être la défiance dont a été longtemps entourée la médication phosphorée. N'a-t-on pas plutôt négligé, à dessein ou non, d'en publier les observations, ou bien les symptômes eux-mêmes de l'empoisonnement ont-ils été mal interprétés, et mis sur le compte d'une autre affection ?

Nous devons regretter, dans tous les cas, que des observations plus nombreuses ne soient venues jeter un peu de lumière sur une question encore bien obscure, et digne pourtant de l'attention du médecin.

Mais si réellement la médication phosphorée n'est responsable que de deux accidents, nous devons nous féliciter de l'innocuité d'une thérapeutique aussi féconde en résultats.

Pour ce qui est de la responsabilité du médecin dans les intoxications phosphorées, elle sera d'autant moins engagée, que, plus instruit de l'action du poison, il se sera mieux entouré de toutes les précautions que comporte la médication énergique qu'il a choisie. Il importe en effet au plus haut point, nous ne saurions trop le répéter, que le médecin ait constamment présente à l'esprit la grande toxicité du phosphore, mais qu'il se souvienne aussi que le coef-

ficient de toxicité spécial à son malade est un problème qu'il doit s'efforcer de résoudre, et enfin que, avant d'y être parvenu, s'il n'y prend garde, ce coefficient sera peut-être atteint par l'accumulation successive des doses thérapeutiques. Donc une prudence extrême, dans l'administration du médicament, une connaissance absolue des effets accumulatifs du phosphore, une surveillance constante du malade, seront pour le médecin le plus sûr garant de sa sécurité personnelle.

En thèse générale, l'expert n'est autorisé à conclure à un empoisonnement, que s'il peut déceler la présence de la substance toxique qui l'a produit. Or, dans le cas qui nous occupe, si l'on prend cette règle au pied de la lettre, les conclusions seront presque toujours négatives, car le phosphore possède au plus haut point la propriété de former rapidement des combinaisons avec l'oxygène de l'air. D'autre part les quantités de phosphore absorbé, même dans les cas d'intoxications médicamenteuses, sont trop faibles, pour que la totalité de ce corps n'ait le temps de s'oxyder avant le moment de l'analyse chimique.

L'expert mettra donc en évidence plusieurs composés oxygénés du phosphore, mais pas le métalloïde lui-même. Avec de pareils résultats, fournis par l'analyse, lui est-il néanmoins permis de conclure ? La présence de l'acide phosphorique dans un organe ne prouve rien, car on peut déceler ce corps dans un cadavre quelconque. La présence de l'acide phosphoreux a une valeur bien plus

grande, car on sait que ce corps ne se forme pas normalement dans l'économie. Il représente les premiers stades de l'oxydation du phosphore, oxydation qui s'achève dans un espace de temps très court. Il en résulte que, pour donner des résultats de quelque valeur, l'analyse chimique des organes doit être faite le plus petit nombre d'heures possible après le décès.

Quant aux recherches que doit faire l'expert des lésions anatomo-pathologiques, les nombreuses autopsies faites à la suite d'intoxication par le phosphore nous ont prouvé qu'elles n'avaient pas toute la constance qu'on pourrait croire, et que dans certains cas leur bénignité a été insuffisante pour expliquer la mort.

Observations

OBSERVATION d'intoxication phosphorée médicamenteuse (d'après M. le Professeur Brouardel. — In L'exercice de la médecine et le charlatanisme, Pages 204 et suivantes, 1899).

Un jeune enfant présentant des symptômes d'intoxication phosphorée est amenée dans le service du Dr Legroux, à l'hôpital Trousseau. L'analyse, faite par l'interne en pharmacie, révéla la présence du phosphore dans les viscères, et le Dr L... consigna ces faits dans un rapport, Je fus commis avec M. Ogier par le parquet, pour faire les recherches nécessaires concernant la mort de cet enfant. Voici quel fut le résultat de notre enquête.

L'enfant, sujet scrofuleux, était bien mort intoxiqué par le phosphore. Il était soigné dans un dispensaire privé du quartier de Ménilmontant, fondé par un médecin, ancien interne des hôpitaux, qui donnait des consultations gratuites et fournissait même les médicaments aux personnes pauvres qui réclamaient ses soins. Beaucoup d'enfants scrofuleux lui étaient amenés, et il les soignait d'après la méthode du Dr Monti. Le pharmacien chargé de préparer l'huile phosphorée en avait légèrement modifié la formule. Il n'avait pas

fait la solution dans la proportion d'un gramme de phosphore par litre d'huile de foie de morue ; mais comme le litre pèse moins de 1,000 grammes, craignant de faire une préparation toxique, il n'avait incorporé à l'huile que 60 centigrammes de phosphore par litre, ce qui donne une solution moins active que celle employée par Monti.

L'enfant qui avait été transporté à l'hôpital Trousseau et était mort intoxiqué, avait absorbé, en cinq jours, 10 milligrammes de substance active.

Les médecins qui ont ordonné l'huile phosphorée ont eu grand tort d'oublier ce fait, qui est classique en thérapeutique et se trouve déjà dans le livre de Trousseau et Pidoux, à savoir que le phosphore, bien supporté au début, peut être la cause d'accidents subits d'intoxication, même sans qu'à un moment donné la dose ait été augmentée. Dans les autopsies consécutives à des empoisonnements de ce genre, on trouve les lésions de l'intoxication chronique, dégénérescence graisseuse du foie, des reins, des muscles, et particulièrement du muscle cardiaque, qui, ne pouvant se produire subitement, prouvent bien que les premiers désordres ont débuté quelques jours avant le moment où le malade succombe.

Dans ce cas, M. L..., avait eu le tort — il l'a reconnu, et en a exprimé ses regrets à l'audience — de se laisser entraîner par son diagnostic et de ne pas avoir cherché à connaître la cause de cet empoisonnement, avant de rédiger son rapport. Pour nous, plus rompu aux choses de la médecine légale, il était certain, même l'enfant étant mort des suites du traitement, que le médecin n'avait pas engagé sa responsabilité ; il se trouvait couvert et par une série de cures, dans lesquelles il n'avait observé aucun symptôme inquiétant, et par l'opinion du Dr Monti, qui occupe une si-

tuation considérable parmi les médecins de Vienne, et qui, sur 2,000 cas, n'avait reconnu aucun inconvénient à l'administration de ce médicament.

L'affaire vint devant le tribunal, qui eut quelque peine à admettre nos conclusions, mais finit par accorder l'acquittement.

CONSULTATION rédigée par M. le Professeur Brouardel et par M. Vibert, sur un cas d'intoxication par l'huile de foie de morue phosphorée.

« Nous dirons d'abord quels ont été les résultats de l'examen histologique que nous avons pratiqué à notre tour, dans les premiers jours du mois de mai 1898, sur les fragments d'organes qui nous ont été adressés.

« Ces fragments étaient contenus dans plusieurs flacons renfermant les uns de l'alcool, les autres du liquide de Müller.

« Nous avons pratiqué l'examen histologique tantôt sur les éléments dissociés de chaque organe, tantôt sur des coupes pratiquées après durcissement de la pièce par le séjour successif dans la gomme et dans l'alcool.

« Le foie et les reins sont dans un état de désorganisation tel que, sur la plupart des coupes, il est impossible de reconnaître la structure de ces organes. Ni le foie, ni le rein ne contiennent actuellement de graisse; les préparations traitées par l'acide osmique ne sont noircies en aucun point.

« Le cœur est beaucoup mieux conservé. On reconnaît

encore nettement les cellules du myocarde ; elles présentent de nombreuses et fines granulations qui masquent la striation ; mais celle ci apparaît quand on ajoute à la préparation de l'acide acétique qui dissout les granulations. Sur les diverses préparations que nous avons faites, le myocarde ne présentait pas de dégénérescence grasseuse.

« Les muscles (provenant du triceps ?) sont également bien conservés. Leur striation est apparente. Ils ne nous ont présenté aucune trace de dégénérescence grasseuse. Ici, comme pour le myocarde, l'acide osmique a été ajouté aux préparations sans déceler nulle part la présence de la graisse.

« Ces constatations étant relatées, nous passons immédiatement à la discussion qui nous est demandée, que nous diviserons en deux paragraphes, savoir :

« a) L'enfant P... est-il mort empoisonné par le phosphore ?

« b) L'empoisonnement a-t-il été facilité par certaines circonstances antérieures à l'ingestion du phosphore ?

A. — *L'enfant P... est-il mort empoisonné par le phosphore ?*

« Les preuves d'une intoxication mortelle se tirent :

1° De la présence du poison dans les organes de la victime ; 2° Des lésions constatées sur le cadavre ; 3° Des symptômes présentés par le malade ; 4° De la constatation du poison, en quantité suffisante dans les substances ingérées.

« Examinons quelle est dans le cas actuel, la valeur de chacune de ces preuves.

« 1° Le phosphore n'a pas été trouvé dans les organes de la victime. Assurément, on ne saurait en conclure que ce poison n'a pas été ingéré par l'enfant P... Pour les raisons indiquées par MM. L... et C... il y avait peu de chance de

retrouver du phosphore en nature dans le cadavre de l'enfant. Il n'en est pas moins vrai que l'on est privé ici d'une preuve importante de l'empoisonnement, celle qui montre le poison lui-même de façon qu'on puisse croire qu'il a été ingéré en quantité suffisante pour occasionner la mort.

« 2° Les lésions constatées à l'autopsie par M. le Dr G... sont loin de représenter au complet les altérations anatomiques que peut comporter une intoxication mortelle par le phosphore. Il existait bien de l'ictère (couleur grise des matières intestinales), une hémorrhagie stomacale ; mais il n'y a pas d'autres hémorrhagies, et M. le Dr G... dit que « le foie n'a pas l'aspect décrit dans l'empoisonnement par le phosphore. »

« L'examen histologique pratiqué par MM. L... et C... ne nous paraît pas non plus très démonstratif. Ces messieurs ont trouvé « une dégénérescence, une stéatose diffuse et totale du foie », une dégénérescence granulo-graisseuse de quelques tubes du rein, du myocarde et du muscle triceps. Nous n'avons pas retrouvé cette dégénérescence sur les fragments qui nous ont été envoyés, et en ce qui concerne le cœur et le muscle, qui étaient suffisamment bien conservés, nous sommes certains qu'elle n'existait pas sur les échantillons que nous avons eus entre les mains. Nous ne contestons pas la réalité des contestations faites par MM. L... et C... nous pensons que la différence entre les résultats de leur examen et du nôtre indique que la dégénérescence grasseuse ou granulo-graisseuse des organes, spécialement du cœur et des muscles, n'existait qu'en certains points.

« D'ailleurs, cette dégénérescence, surtout quand elle n'est pas très intense, comme dans le cas actuel, peut être amenée par beaucoup d'autres causes que l'intoxication phos-

phorée et ne suffit pas du tout à caractériser sûrement cette intoxication.

« 3° Les symptômes présentés par le jeune P... ont bien été ceux d'un ictère grave, comme le dit le Dr C...

« L'ictère grave et l'empoisonnement phosphoré ont les mêmes symptômes, les mêmes lésions, et le diagnostic différentiel entre ces deux affections ne peut être fait avec certitude que lorsqu'on a trouvé du phosphore dans le corps (ce qui n'est pas le cas ici », ou lorsqu'on est sûr que la malade a ingéré cette substance en quantité suffisante pour entraîner la mort.

« 4° Cette dernière condition est-elle réalisée dans le cas actuel.

Il ne semble pas qu'on ait déterminé exactement la quantité d'huile de foie de morue phosphorée prise par le jeune P... Mr. le Dr M... assure que cet enfant n'en a avalé en tout que quatre cuillerées à soupe.

« Si nous partons de cette donnée, il est facile de calculer la dose de phosphore ingérée, puisque les experts nous disent que l'huile de foie de morue contenait 940 à 950 milligrammes par litre : disons même un gramme pour faciliter le calcul.

« D'après les divers formulaires, une cuillerée à soupe contient 12 grammes d'huile. Quatre cuillerées représentent donc 48 gr. soit 48 milligrammes de phosphore. Mais une cuillerée d'huile n'est jamais avalée complètement ; une portion notable du liquide est retenue par une adhérence aux parois. En tenant compte de ce fait, nous croyons rester dans la vérité en évaluant à 40 milligrammes la quantité de phosphore prise par le jeune P...

« Cette dose est-elle mortelle pour un enfant de dix ans ?

« Comme les indications relatives aux doses mortelles

concernent généralement les adultes, disons d'abord quelle relation il convient d'établir, au point de vue de la dose, entre un adulte et un enfant de dix ans. M. M. L... et C... évaluent ce rapport à un quart, et nous ne savons pas sur quoi ils basent cette évaluation. Nous l'évaluons, quant à nous, à un demi, en nous en rapportant aux deux barèmes, celui de Gaubius et celui de Young, qui sont généralement adoptés pour cette estimation. D'après Gaubius la dose de l'adulte étant 1, celle d'un enfant de 7 ans est de $\frac{1}{3}$, et d'un enfant de sept à treize ans de $\frac{1}{2}$. Avec la formule Young, on obtient pour un enfant de 10 ans $\frac{10}{10 + 12} = 0,45$

« La plus petite dose mortelle pour un adulte est de 50 milligrammes (1). Elle serait donc de 25 milligrammes pour un enfant de 10 ans.

Mais « la plus petite dose mortelle » concerne presque toujours des cas exceptionnels, et il n'est pas très équitable de se baser uniquement sur des exceptions pour établir la responsabilité médicale. En réalité, le phosphore est souvent toléré à doses beaucoup plus élevées. La preuve en est que certains médecins, dont quelques-uns portent un nom illustre, ont donné le phosphore à doses relativement très élevées. Le professeur Billroth l'aurait prescrit à la dose quotidienne de 2 à 3 milligrammes. Un médecin Viennois, le Dr Monti, aurait administré impunément, pendant trois semaines, 7 milligrammes de phosphore à un enfant de seize mois (2).

(1) Dans les cas personnels de Jakas, la plus petite dose mortelle a été de 0,15 cgt. D'après Robert, 15 milligrammes peuvent occasionner une intoxication grave.

(2) Lops (de Marseille) emploie la formule de Kassowitz et donne 1 milligramme de phosphore par jour aux rachitiques dont l'âge est compris entre seize mois et quatre ans et demi.

« En résumé, il nous paraît que la preuve de l'empoisonnement mortel ne peut être faite avec une certitude telle qu'il ne nous soit pas possible de conserver des doutes à cet égard.

« B — *L'empoisonnement a-t-il été favorisé par certaines circonstances antérieures à l'ingestion du phosphore ?*

« Fernand P. . . , issu de parents consanguins, était, dit-on, d'une complexion faible et délicate. D'après ce qui nous a été dit par le Dr M. . . , un frère de cet enfant est mort de méningite tuberculeuse; un de ses oncles a succombé à une laryngite tuberculeuse; il demeurait, pendant sa maladie, dans la même maison que l'enfant. Il paraît que Fernand P. . . avait eu des convulsions des globes oculaires dans les derniers mois de sa vie.

« Il semble que le cerveau n'a pas été l'objet d'un examen suffisant pour pouvoir affirmer que cet organe ne renfermait pas de tubercules. De même les ganglions mésentériques, qui étaient « noirâtres et du volume d'une petite noisette, n'ont pas été examinés non plus au point de vue histologique. »

« Ces lacunes sont regrettables, parce qu'il est permis de supposer, en raison des conditions indiquées plus haut, que le jeune P. . . était atteint de tuberculose, ayant pu se localiser notamment sur le cerveau et sur les ganglions mésentériques. S'il en était ainsi, cette circonstance était de nature à rendre l'enfant moins résistant envers toutes les perturbations que pouvait subir son organisme, par exemple envers l'action du phosphore.

« D'un autre côté, nous voyons dans l'« observation » que M. le Docteur C. . . a remise à M. le juge d'instruction, que le jeune P. . . souffrait de troubles digestifs avant d'avoir

pris de l'huile de foie de morue phosphorée. C'est le 25 octobre qu'il a bu la première cuillerée de cette huile. Or, dès le 21 octobre, il avait déjà présenté des signes d'embarras gastrique et, notamment des vomissements le 23 octobre ; le 24, il aurait mangé de l'oie grasse et mal cuite, qui a rendu malade un autre enfant, qui en avait mangé également.

« Si ces renseignements sont exacts, on peut dire que l'enfant P... se trouvait dans les conditions les plus mauvaises pour résister à l'action du phosphore. Il nous paraît impossible de discerner exactement quelle part revient aux troubles digestifs antérieurs, et quelle part revient à l'ingestion du phosphore, dans le processus morbide qui a occasionné la mort. »

Conclusions

I. — Sagement et prudemment employée, la médication phosphorée peut rendre de réels services dans le traitement du rachitisme et de certaines affections nerveuses.

II. — L'intoxication par le phosphore relève de deux causes, qui se complètent l'une l'autre : d'abord atteinte grave portée à la nutrition générale ; ensuite, abolition ou insuffisance consécutives des fonctions essentielles de l'économie. L'oxydation du phosphore aux dépens des tissus est la cause primordiale de tous les accidents.

La stéatose des organes qui domine l'anatomie pathologique, dans l'intoxication phosphorée, peut être expliquée de deux façons différentes : d'abord par l'action directe du poison sur la cellule de l'organe, qui est frappée de mort et dégénère ; ensuite par une altération de sang, véhicule du poison, et qui, ayant perdu une partie plus ou moins importante de ses propriétés, n'est plus apte à amener la nutrition de l'organe, qu'il irrigue. Cette deuxième théorie nous semble plus plausible.

III. — Théoriquement, le coefficient de toxicité du phosphore pour l'homme adulte peut être évalué à 5 centigrammes. Pratiquement ce chiffre est ou trop élevé ou trop faible, suivant le mode d'administration du médicament phosphoré.

IV. — Ce coefficient de toxicité doit être apprécié pour chaque individu, en tenant compte de plusieurs conditions, dont l'âge, l'état physique, la susceptibilité individuelle tiennent le premier rang.

Un état morbide antérieur ayant laissé des altérations profondes des organes les plus importants comme le rein, le cœur ou le foie donne pour l'individu, qui en est victime, un coefficient de toxicité infiniment faible, et est une contre-indication presque absolue à l'emploi thérapeutique du phosphore.

V. — Les devoirs de l'expert, en présence d'une accusation d'intoxication phosphorée médicamenteuse, consistent dans l'analyse des précautions prises par le médecin pour éviter l'accident, et résultent d'un examen attentif des conditions, qui, dans le cas qui lui est soumis, pouvaient faire varier la toxicité du phosphore.

Vu : Le Président de la Thèse,
POUCHET.

Vu : Le Doyen,
P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Le vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

Index Bibliographique

- Aycart*. — Revista de sanidad militar. Juillet 1887.
- Bamberger*. — Zur theorie und Behandlung der akuten Phosph. vergis. Berlin, 1866.
- Bellini*. — Sur l'empoisonnement par le phosphore (Gazette des hôpitaux), 1864.
- Gazette médicale, p. 153, 1866.
- Bouchardat*. — Traité de matière médicale, de thérapeutique et de pharmacie, 5^e édit. Paris, 1873.
- Branet*. — Empoisonnement aigu par le phosphore, thèse Paris, 1878.
- Brouardel*. — L'avortement. Paris, 1899.
- La Responsabilité médicale. Paris, 1898.
- L'exercice de la médecine et le charlatanisme. Paris, 1899.
- Brullé*. — Empoisonnement aigu par le phosphore. Thèse de Paris, 1860.
- Burquoy*. — Gazette hebdomadaire, 1863.
- Chapuis*. — Précis de toxicologie. Paris, 1897.
- Comby*. — Les médicaments chez les enfants. Paris, 1900.
- Desbois de Rochefort*. — Cours élémentaire de matière médicale, Paris, 1817.
- Fabre*. — Dégénérescence graisseuse dans l'empoisonnement aigu par le phosphore. Thèse de Paris, 1864.

Galbrunner. — Empoisonnement par le phosphore. Thèse de Paris, 1878.

Gautier de Claubry. — Journal général de médecine, XVI, 6, 1803.

Gourbeyre. — De l'emploi thérapeutique du phosphore. Thèse de Paris, 1868.

Jacquemin. — Usage médicamenteux du phosphore. An XII. Thèse de Paris.

Kunckel. — Chemische Aumerkungen. Erfurt, 1721.

Lancereau. — De la stéatose dans l'empoisonnement aigu par le phosphore. Union médicale. 1863. p. 82.

Le Boucher. — Empoisonnement aigu par le phosphore. Thèse de Paris, 1872.

Le Roy. — Observations sur le phosphore, Gazette de santé, 29 août 1779.

— Expériences et observations sur l'emploi du phosphore à l'intérieur, Magaz. encyclop. n° 22, An VI.

Lecorché. — Archives de physiologie. Paris 1869, t. II.

Lobstein. — Recherches et observations sur le phosphore. Strasbourg, 1815.

Manquat. — Traité de thérapeutique. Paris. 1897.

Ogier. — Traité de chimie toxicologique. Paris. 1899.

Orfila. — Traité de toxicologie. Paris, 1852.

Ranvier. — Recherches expérimentales au sujet de l'action du phosphore sur les tissus vivants. Considérations sur la pathogénie des transformations graisseuses. Paris, 1867.

Serée. — Effets et indications du phosphore. Thèse de Paris, 1869.

Tardieu. — Leçons sur l'empoisonnement par le phosphore. Gazette des Hôpitaux, 1864.

Trousseau et Pidoux. — Traité de thérapeutique et de matière médicale. Paris, 1868, t. I.

Libert. — Traité de toxicologie clinique et médico-légale.
Paris, 1900.

Vigier. — Gazette hebdomadaire de médecine et chirurgie,
n° 58, 1884.

Worbe. — Mémoire sur l'empoisonnement par le phosphore
(Mémoire de la Soc. med. d'émulat. IX, 1826.

